Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
APR
26
1938
LIBRARY

Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Wasserhaushalt u. Stoffwechsel, insbesondere den Purinstoffwechsel, des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
hohen medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität Kiel

Vorgelegt von

HANS-MARTIN RIEMER
aus Badeleben

Kiel 1935

Aus der medizinischen Universitätsklinik Kiel
Direktor: Prof. Dr. Löhr

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153319_0210

Nr. 78

Rektoratsjahr 1935/36

Referent: Privatdozent Dr. Chrometzka

Korreferent: Prof. Dr. Holzlöhner

Zum Druck genehmigt.

Prof. Dr. Löhr

Dekan

Untersuchungen über die Einwirkung der Hypophyse auf den Stoffwechsel sind experimentell sowie auch bei Erkrankungen der Drüse durchgeführt. Dabei fand sich eine Erniedrigung des Stoffwechsels bei Exstirpation des Hypophysenvorderlappens, eine Erhöhung bei Tumoren der Hypophyse. Hinsichtlich des Wasserhaushaltes ergab sich, daß Hypophysenhinterlappen und Vorderlappen in einem antagonistischen Verhältnis stehen, so daß der Hinterlappen eine Retention, der Vorderlappen eine Diurese hervorrief.

Dieselbe Stoffwechselerhöhung findet sich häufig bei der Akromegalie. Wenig erforscht ist der Einfluß der Hypophyse auf den Purinstoffwechsel. Falta und Novaczinski fanden eine Erhöhung des Harnsäure-Blutspiegels bei Akromegalie. Auf Grund dieser Tatsache untersuchte Buttu das Verhalten des Blutes nach Injektion eines entsprechenden Präparats. Er spritzte mehreren Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen Antephysan (Richter). Es zeigte sich in den meisten Fällen ein deutlicher Anstieg des Harnsäure-Blutspiegels. Schittenhelm und Chrometzka beobachteten in einem besonderen Fall das gleichzeitige Auftreten von Akromegalie und Gicht.

Der Hypophysenvorderlappen scheint demnach einen Einfluß auf den Purinstoffwechsel zu haben. Es erschien uns daher lohnend, beim Tier den Purinstoffwechsel nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen-Substanz durch Implantation,

ferner durch Injektionen von Extrakten und schließlich durch perorale Applikation zu verfolgen. Dabei mußten selbstverständlich der Wasserhaushalt und der Gesamtstoffwechsel berücksichtigt werden.

Methode.

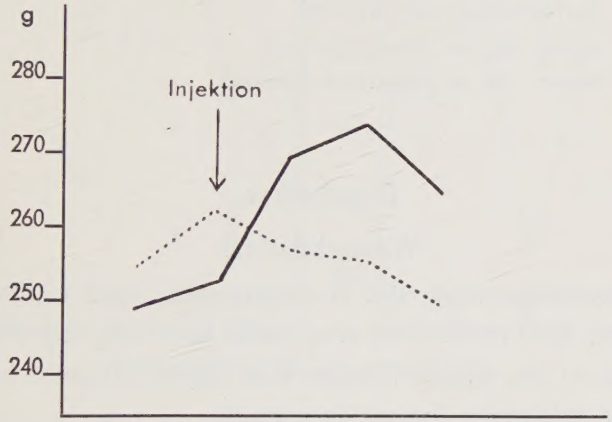
1. Implantation,
2. Extrakte,
3. Verfütterung.

Zu 1. Bei einem purinfrei ernährten Versuchstier wird in einer Vorperiode von 16 Tagen der Urin auf Menge, Harnsäure, Purinbasen, X, Gesamtstickstoff und Allantoin untersucht. Am 17. Tag implantieren wir sofort nach der Exstirpation die Hypophyse eines anderen Hundes dem Versuchstier unter die Haut. Die Untersuchung über die Auswirkung wird etwa drei Wochen fortgesetzt.

Zu 2. Die Darstellung der H. V. L.-Extrakte erfolgte nach einer Modifikation der Angaben von Collip und Mitarbeitern zur Herstellung von Hypophysenvorderlappenextrakt mit Wachstumshormon:

Rinderhypophysenvorderlappenbrei wird mit 1 Prozent Natronlauge extrahiert. Die mit Essigsäure angesäuerte Lösung wird zentrifugiert, die klare Lösung abgegossen, das Zentrifugat wieder mit 1 Prozent Natronlauge aufgelöst und extrahiert. Die nach fünfmaliger Extraktion gesammelten klaren Lösungen werden zu gleichen Teilen mit Aceton vermischt. Der entstehende Niederschlag wird abzentrifugiert, das Zentrifugat in Lauge gelöst, neutralisiert und injiziert.

Auf den Vorschlag von Evans testen wir die Extrakte an Ratten. Die Wirkung war bei den ersthergestellten Extrakten geringer als bei den letzteren, deren Einfluß in folgender Kurve dargestellt ist.



Gewichtszunahme bei Versuchsratte.

Zu 3. Bei der Verfütterung der Drüsen werden dem Versuchstier neben dem regulären Futter 350 Gramm rohe Hypophysenvorderlappen mit verabfolgt.

Um die hormonale von der alimentären Wirkung abzugrenzen, wurde ein Kontrollversuch an demselben Hund durchgeführt. Wir gingen dabei so vor, daß wir einige Tage später die gleiche Menge, aber in gekochtem Zustand, verfütterten. Leider wurde durch ein Versehen des Wärters die Brühe nicht mit ins Futter getan.

Unsere Untersuchungsmethoden gliedern sich dementsprechend in drei verschiedene Kapitel.

I. Transplantation einer Hypophyse.
Versuch I.

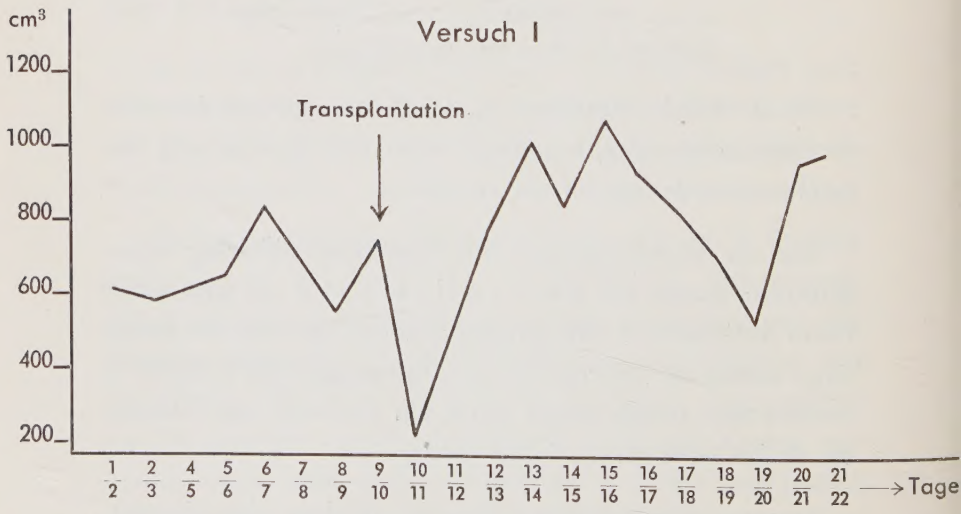
II. Einspritzungen von Vorderlappenextrakten.
Versuch IIa und IIb.

III. Verfütterung von Drüsen.
Versuch IIIa in rohem Zustand,
Versuch IIIb in gekochtem Zustand.

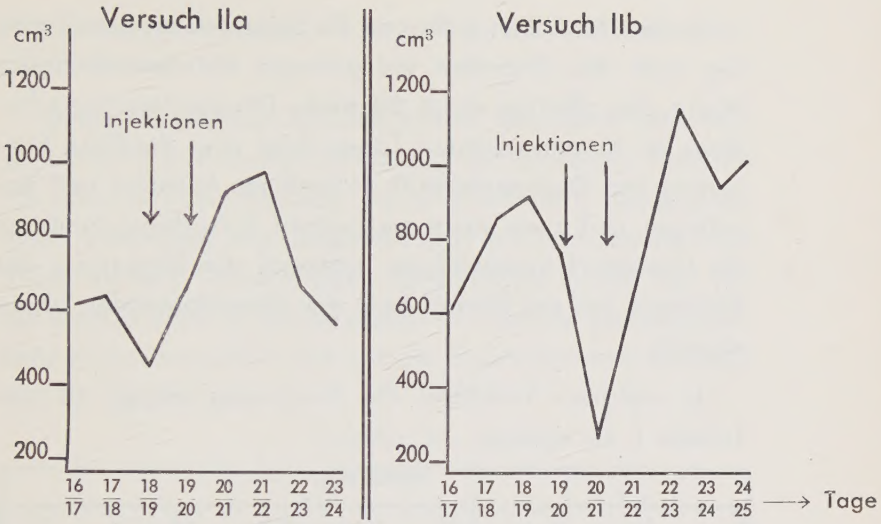
Ergebnisse.

Wasserhaushalt.

Unmittelbar nach der Transplantation und nach dem Spritzen der Extrakte trat eine starke Retention von Wasser auf, der in den nächsten Tagen eine stärkere Diurese folgte, wie aus folgenden Kurven hervorgeht.



Wasserausscheidungskurven.



Wasserausscheidungskurven.

Diese Retention gleich nach der Operation und nach den Iniektionen ist in der Literatur nicht erwähnt. Daß hier der Operations-Shok nicht die Ursache sein kann, wird bewiesen durch das gleichartige Verhalten nach den Injektionen der Extrakte. Die sich anschließende Harnflut ist zu bekannt, als daß man über das Zustandekommen derselben zu diskutieren brauchte.

Stoffwechseleinwirkung.

Es wurde untersucht auf:

Gesamtstoffwechsel,	Bestimmung des Stickstoffgehalts nach Kjeldahl.
Allantoin,	Bestimmung nach Wiechowski.
Harnsäure, Purinbasen,	Bestimmung nach Krüger-Schmidt.
Oxyharnsäure, X,	Bestimmung nach Chrometzka.

In den Versuchen I, IIa und IIb zeigt sich an dem ersten Tag nach den Eingriffen ein geringes Abfallen sämtlicher Werte, das offenbar durch die starke Diurese-Hemmung bedingt ist. In den nächsten Tagen folgt eine deutliche Steigerung von Gesamtstickstoff, Harnsäure, Allantoin und Purinbasen, und zwar steigt am zweiten Versuchstag zunächst die Gesamt-N-Ausscheidung, während die Steigerung des Allantoins und der Harnsäure in den darauffolgenden Tagen einsetzt.

In welchem Verhältnis die Steigerung erfolgt, ist aus Tabelle I zu ersehen.

Tabelle I.

I			IIa			IIb			
Datum	$\bar{U}$/All	$\bar{U}$/Prb	Datum	$\bar{U}$/All	$\bar{U}$/Prb	Datum	$\bar{U}$/All	$\bar{U}$/Prb	
6/7	4,5	3,0							Vortag
7/8	5,1	3,0				17/18	3,3	2,3	Vortag
8/9	4,8	3,0	16/17	11,5	7,6	18/19	6,0	4,8	Vortag
9/10	4,8	3,0	17/18	9,8	5,0	19/20	5,4	13	Vortag
10/11	6,9	2,7	18/19	5,6	3,0	20/21	7,2	4,8	1. Versuchstag
11/12	5,4	1,9	19/20	5,0	—	21/22	5,6	3,1	2. Versuchstag
12/13	5,2	2,6	20/21	11,3	6,0	22/23	13,6	3,2	3. Versuchstag
13/14	9,0	3,5	21/22	7,6	2,8	23/24	11,1	4,2	4. Versuchstag

$$\text{Fakt. } \bar{U}/All = 100\ \bar{U}/All$$

$$\text{Fakt. } \bar{U}/Prb = \bar{U}\text{-N}/Prb\text{-N}$$

Tabelle I zeigt, übereinstimmend für die Transplantation und Injektionsversuche, daß trotz Steigerung des Gesamtstoffwechsels im intermediären Purinstoffwechsel eine relative Verlangsamung einsetzt, so daß das Verhältnis von Harnsäure: Allantoin zugunsten der Harnsäure, das Verhältnis

von Purinbasen: Harnsäure zugunsten der Purinbasen verschoben wird.

Diese Verhältnisse werden weiter klar durch den Vergleich der prozentualen Steigerung der einzelnen Faktoren vor und nach dem Versuch. Es ist in Tabelle II die prozentuale Steigerung der Ausscheidung von den letzten Vortagen zu den Versuchstagen eingetragen, wobei der Retentionstag nicht mit berücksichtigt ist. Um die markantesten Fälle herauszugreifen, sind nur die Ergebnisse von Versuch I und IIb eingetragen.

Tabelle II.

Versuch	Vortage		Untersuchungstage		$\bar{U}$	Prb	+ Stg — Vrm A II	
	vom	bis	vom	bis	%	%	%	N
I	7/8	9/10	11/12	13/14	53%	155%	+16,3%	46%
IIb	16/17	19/20	21 22	24/25	53%	41%	−31,5%	15%

Aus Tabelle II geht ebenfalls hervor, daß die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung gegenüber der des Allantoins stärker vermehrt ist.

Diese Beobachtungen stimmen mit den von Braier mitgeteilten überein. Braier arbeitete an hypophysopriven Hunden und konnte zeigen, daß bei eiweißfreier Kost die Stickstoff-, Harnsäure- und Purinbasenausscheidung vermindert, die des Allantoins relativ vermehrt war.

Bei H. V. L.-Zufuhr fanden wir das spiegelbildliche Verhalten des Stoffwechsels.

Eine anhaltende Wirkung nach der Transplantation bestand nicht, sondern etwa acht bis zehn Tage später waren

die normalen Werte wieder erreicht, die dann ziemlich konstant blieben.

Bei der Hypophysenvorderlappenverfütterung, Versuch IIIa, ergibt sich eine starke Erhöhung sämtlicher Werte, die aber offenbar in erster Linie durch die exogen zugeführten Purinkörper hervorgerufen wurde.

Trotzdem scheint eine spezifische Wirkung des Hormons vorhanden gewesen zu sein, denn bei der Verfütterung der gekochten Drüsen trat eine weit geringere Stoffwechselwirkung zutage.

In welchem Verhältnis die Vermehrung einsetzte, ist aus Tabelle III zu ersehen.

Tabelle III.

IIIa			IIIb			
Datum	U/All	U/Prb	Datum	U/All	U/Prb	
3/4	2,9	5				Vortag
4/5	1,7	4	10/11	5,9	3	Vortag
6/7	5,5	5	11/12	5	3	Vortag
7/8	5,2	6	12/13	5,3	3	1. Versuchstag
8/9	6,4	3	13/14	3	2,5	2. Versuchstag
9/10	4,5	3	14/15	4	3	3. Versuchstag
10/11	5,9	3	15/16	6,1	4	4. Versuchstag

Uebersehen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so fällt auf, daß neben der allgemeinen Stoffwechselwirkung nach Hypophysenvorderlappen - Implantation, -Injektion, bzw. -Verfütterung eine davon unabhängige Wirkung auf den Purinstoffwechsel feststellbar ist. Das aber steht im Einklang mit den Erscheinungen des biologischen Experi-

ments bei Hypophysenerkrankungen, insbesondere bei der Akromegalie.

Wir stehen nämlich mit Schittenhelm auf dem Standpunkt, daß auch beim Menschen die Harnsäure nicht Endprodukt des Purinstoffwechsels ist. Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels des Blutes bzw. eine Mehrausscheidung der Harnsäure beim Menschen bedeutet also für uns eine Hemmung der Harnsäure-Oxydation. Dasselbe lesen wir aus dem Akut-Versuch beim Tier aus unseren Ergebnissen ab: Stoffwechselsteigerung, intermediäre Purinstoffwechsel-Aenderung im Sinne einer relativen Mehrausscheidung von Purinbasen und Harnsäure im Verhältnis zum Allantoin.

Diese Tatsache ist im Hinblick darauf, daß der Purinstoffwechsel des Hundes im allgemeinen so schwer beeinflußbar ist, von großer Bedeutung.

Zusammenfassung.

1. Es wurde durch eine Hypophysen-Implantation sowie durch Injektion von H. V. L.-Extrakten nach Collip und Mitarbeitern beim Hund zunächst eine starke Wasserretention, in den folgenden Tagen eine Vermehrung der Wasserausscheidung erzielt.

Während diese letztere Tatsache allgemein bekannt ist, bedeutet die Beobachtung des Retentions-Stadiums ein Novum.

2. Der endogene Purinstoffwechsel des Hundes wird durch Hypophysenvorderlappen-Extrakte bzw. Implantation und Verfütterung verlangsamt.

3. Diese experimentellen Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen des biologischen Experiments, der Akromegalie.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Chrometzka für die Ueberlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit aufrichtig zu danken.

Literaturverzeichnis.

1. Trendelenburg, P.: Die Hormone. Bd. I (Berlin 1929).
2. Braier: Métabolisme purique du chien hypophysoprive. Instit. de Physiol. Univ. Buenos Aires. Paris 114, 1209 bis 1212 (1933).
3. Buttu, De Flora und Alexianu: Influenza dell'estratto di ipofisi anteriore sul tasso uremico. Clin. med. Univ. Genova. Festschr. Marinesco 147—151 (1933).

Lebenslauf.

Ich, Hans-Martin Riemer, bin am 20. September 1909 in Badeleben (Kreis Neuhaldensleben) geboren. Nach dem ersten Unterricht in der dortigen Volksschule und bei meinem Vater kam ich Ostern 1922 in die Quarta des Pädagogiums zum Kloster Unser Lieben Frauen in Magdeburg. Hier bestand ich im Februar 1930 das Abiturientenexamen. Im ersten Semester studierte ich in Wien, vom zweiten bis einschließlich sechsten Semester in Halle a. d. Saale, wo ich am Ende des fünften Semesters, im Sommer 1932, die medizinische Vorprüfung mit gut bestand. Seit dem Sommersemester 1933 bin ich in Kiel immatrikuliert.